

黏膜给药系统的研究进展

章德军¹, 李玉清¹, 马珂², 黄绳武^{1*} (1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310020)

摘要: **目的** 介绍传统剂型, 新技术, 新方法在黏膜给药系统上的研究进展。**方法** 综述了凝胶剂、喷雾剂、气雾剂、粉雾剂等传统剂型; 微球、脂质体、纳米粒、乳剂、原位凝胶等新技术以及吸收促进剂、生物黏附剂、前体药物、酶抑制剂等方法在促进药物黏膜吸收方面的进展。**结果** 国内外对这些剂型、方法、技术等已经进行了广泛和深入的研究, 取得了较大的进展。**结论** 黏膜给药系统已成为目前研究的热点, 它是传统给药方式的补充, 具有广阔的应用前景。同时, 为了进一步促进黏膜给药系统的发展, 对安全、低毒、有效的吸收促进剂和新型载药体系的开发仍将是今后研究的主要方向。

关键词: 黏膜; 剂型; 药物制剂

中图分类号: R943.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)03-0214-05

Progress of Buccal Mucosa Drug Delivery System

ZHANG Dejun¹, LI Yuqing¹, MA Ke², HUANG Shengwu^{1*} (1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2. SIR RUN RUN SHAW Hospital Affiliated with School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the traditional formulations, new technologies, new methods applied in the mucosal drug delivery systems. **METHODS** Review gels, sprays, aerosols, dry powder inhalations, microspheres, liposomes, nanoparticles, emulsion, in situ gel, absorption enhancers, bioadhesive agents, prodrug, enzyme inhibitors in the promotion of mucosal drug delivery systems. **RESULTS** Formulations, methods and techniques have been extensively studied, and progresses have been made in recent years. **CONCLUSION** Mucosal delivery system has become a research hotspot and it has broad application prospects to replace the traditional delivery system. Exploitation of low toxicity and effective absorption enhancers and new drug carrier systems will be the main aspects to develop the mucosal drug delivery system so as to promote the penetration of the drug.

KEY WORDS: mucosa; formulation; pharmaceutical preparation

随着医药卫生事业的发展, 黏膜给药因其方便的给药途径及良好的患者顺应性, 已然成为研究热点。黏膜给药方式有如下优点: 与传统的口服

给药相似, 给药方便, 能随时停止; 药物可以透过黏膜下毛细血管直接进入体循环, 避免胃肠道酶和酸的降解作用及肝首过效应; 黏膜上的酶活

基金项目: 浙江省科技厅科技计划项目 (2007C23003)

作者简介: 章德军, 男, 硕士生
86613645 E-mail: hsw55@163.com

Tel: 13819481746 E-mail: zdj417802092@163.com

*通信作者: 黄绳武, 男, 教授 Tel: (0571)

性低, 药物不易被降解破坏。目前研究最多的主要是鼻黏膜, 口腔黏膜和眼黏膜这三种途径。随着药物制剂技术的发展、黏膜吸收机制的深入研究及新技术新材料的应用, 黏膜给药系统得到了迅速发展。本文将从传统剂型、新技术、新方法角度, 针对增加药物黏膜吸收特别是鼻黏膜、口腔黏膜、眼黏膜三种黏膜给药途径的研究进展进行综述。

1 传统黏膜给药剂型

1.1 凝胶剂

药物与特定的辅料混合制成凝胶后, 可以增加药物在黏膜表面的黏附, 促进其进入机体内部发挥疗效。Cai 等^[1]将天麻中提取的天麻素制成原位凝胶, 给药于蟾蜍上颌黏膜和大鼠鼻黏膜, 与普通剂型相比, 起效剂量更小, 提高了用药的安全性。将利培酮制成凝胶剂, 通过猪颊黏膜给药后^[1], 显示利培酮能快速到达治疗所需的血药浓度。在芬太尼中加入果胶后^[2], 通过特殊的鼻腔喷雾装置, 会在鼻腔表明自动形成凝胶, 快速吸收入血。

1.2 喷雾剂

药物制成喷雾剂后, 可黏附于多种腔道黏膜表面。Wang 等^[3]将盐酸氮唑斯丁制成鼻腔喷雾剂后, 作用于大鼠离体支气管平滑肌, 显著降低胆碱引起的气管平滑肌收缩。Hu 等^[4]将盐酸利多卡因喷雾剂处方优化后, 用蟾蜍上腭模型和大鼠鼻黏膜模型考察其药效及安全性, 结果表明, 该喷雾剂不产生黏膜毒性, 生物利用度较优化前提高了 1.5 倍。

1.3 气雾剂

气雾剂可应用在呼吸道、皮肤或其它腔道起局部或全身治疗作用, 现已成为药物制剂中不可缺少的一种剂型。有文献报道^[5], 将含胰岛素的气溶胶放入特殊的给药装置, 以雾滴的形式黏附在颊黏膜表面, 可以作为一种代替胰岛素注射给药的新型给药方式。

1.4 粉雾剂

在寻找无针给药的过程中, 发挥全身或局部作用的粉雾剂越来越受到药学工作者的关注。吴云娟等^[6]将三七总皂苷制成鼻腔用粉雾剂后, 经蟾蜍上腭黏膜实验表明, 制成粉雾剂后显示了很好的黏膜吸附力, 几乎无纤毛毒性。Matsuyama 等^[7]以鲑鱼降钙素为模型药物, 采用乙基纤维素为辅料, 制成粉雾剂, 经兔和狗鼻黏膜试验表明, 不

损伤黏膜, 同时, 相较于皮下给药显示了更好的吸收速率。国外研究表明, 将盐酸吗啡^[8]制成粉雾剂后, 同样能缓解疼痛, 可以作为一种替代注射的新型给药系统。

2 黏膜给药新技术

2.1 微球

目前国内外的学者对于微球黏膜给药系统也做了大量的研究。微球具有黏附性强、延长药物与黏膜接触时间; 保护药物不受酶代谢影响, 从而提高黏膜给药的生物利用度的特点。Belgamwar 等^[9]以羟丙基甲基纤维素为生物黏附剂, 将盐酸曲马朵制成鼻腔给药的微球, 能在不破坏鼻黏膜的基础上将药物高效转入脑部。Monti 等^[10]考察了阿替洛尔微球的颊黏膜透过性, 以猪和兔的颊黏膜为模型, 对比实验表明, 该微球制剂比普通制剂能使药物更好的透过颊黏膜。Albertini 等^[11]以泊洛沙姆 407 为载体, 将阿替洛尔制成微球, 加入两亲性的赋形剂, 通过特殊的口腔喷雾装置, 喷于动物口腔后, 以凝胶的形式黏附于口腔表面, 最终使药物进入体循环。

2.2 脂质体

将药物包封入脂质体后给药, 不仅能有效地减少药物对黏膜的刺激性和毒性, 避免药物被酶降解, 同时更易使药物通过磷脂双分子层而发挥疗效。Ishii 等^[12]将小鼠免疫卵清蛋白结合免疫佐剂制成免疫脂质体, 作用于大鼠的鼻黏膜后, 可以引起大鼠的免疫应答。Chen 等^[13]将鲑鱼降钙素制成脂质体, 考察了脂质体粒径对药物渗透性的影响, 结果表明, 粒径在 73 nm 至 99 nm 之间的脂质体能更好的促进鲑鱼降钙素经过鼻腔吸收而发挥药效。Franz-Montan 等^[14]通过临床实验, 将罗哌卡因脂质体凝胶与对照组苯佐卡因凝胶及安慰剂组分别作用在患者的颊黏膜上, 结果表明, 罗哌卡因脂质体凝胶能起到更显著的麻醉效果。采用壳聚糖^[15]作为脂质体修饰材料可以增加药物与角膜的接触时间, 并且不会对角膜产生黏膜毒性, 壳聚糖可以作为黏膜给药的一种载体材料。

2.3 纳米粒

纳米制剂的粒径比微球小, 更易穿过黏膜细胞, 且生物体对纳米制剂具有良好的耐受性, 因此这一剂型对黏膜给药具有重要价值。Rassu 等^[16]采用壳聚糖衍生物作为载体材料, 将罗他霉素制成纳米微球, 并考察了其经鼻黏膜和角膜的渗透

效果。实验结果表明,壳聚糖作为载体材料能显著促进其鼻黏膜和角膜的透过性,且不会产生细胞毒性。Jintapattanakit 等^[17]比较了三甲基壳聚糖和聚乙二醇-壳聚糖复合物为载体制得的胰岛素纳米粒对大鼠鼻黏膜的渗透效果。血糖浓度表明,两者均能显著降低血糖,但后者不会对鼻黏膜产生细胞毒性。眼黏膜方面,最新研究表明^[18],以壳聚糖为载体的纳米粒通过细胞旁路机制和跨细胞机制来使药物透过角膜发挥药效。Das 等^[19]以丙烯酸树脂为载体,将两性霉素 B 制成纳米粒治疗眼部真菌感染,家兔实验表明,该制剂能显著改善兔眼真菌感染且不会对兔眼产生刺激性。

2.4 乳剂

乳剂液滴分散度大,药物制成乳剂后更易使药物透过黏膜。将阿米洛利制成纳米乳^[20],通过鼻黏膜途径可更好地治疗癫痫且无黏膜毒性。Sintov 等^[21]通过动物实验考察了胰岛素微乳鼻喷剂降低血糖的效果,结果显示,血糖浓度下降了30%~40%。Yin 等^[22]将多西他赛制成微乳,用Caco-2 细胞模型模拟微乳的口腔黏膜透过性,显示出很好的渗透性。Guzey 等^[23]将环孢素 A 制成乳剂来治疗沙眼,临床疗效良好。

2.5 原位凝胶

原位凝胶(in situ gel)又称即型凝胶,是指高分子材料以溶液或半固体状态给药,当暴露于机体生理状态后,在用药部位发生相改变,形成的半固体或液体制剂。目前我们已经对原位凝胶在鼻黏膜^[24]上做了广泛的研究。陶涛等^[25]用阳离子敏感性成胶辅料结冷胶,采用 pH 梯度沉淀法制备石杉碱甲鼻用原位凝胶,考察其经鼻脑靶向性。结果表明,鼻腔给药较静注和灌胃显著增加了药物在脑内,特别在大脑和海马的分布,提高了药物的脑靶向性。原位凝胶在眼黏膜给药上的研究同样广泛深入。学者将毛果芸香碱滴眼液^[26]制成原位凝胶后,其在眼部的滞留时间明显延长,药效更为显著。将维生素 A 棕榈酸酯制成了阳离子微乳-原位凝胶^[27],改善了药物在角膜表面的铺展性,提高了角膜滞留时间,同时降低了眼刺激性。

3 增加药物黏膜吸收的方法

3.1 吸收促进剂

目前国内外研究最多的是化学吸收促进剂,它通过提高药物渗透系数、抽提细胞间脂质、延长药物在黏膜表面滞留时间等作用机制,促进药

物穿透黏膜^[28]。包括各种高分子材料、胆酸盐等。Na 等^[29]用大鼠考察了羟丙基 β 环糊精、壳聚糖及泊洛沙姆 188 这三种吸收促进剂对硝酸异山梨酯鼻腔吸收效果的影响。结果表明,泊洛沙姆 188 相较于其他两者,更能促进药物鼻腔吸收,安全性也更高。Hu 等^[30]用猪颊黏膜考察了 2(N,N 二甲氨基)丙酸十二醇酯 (DDAIP)及其盐酸盐和氮酮三种吸收促进剂对盐酸昂丹司琼的颊黏膜渗透性的影响。结果表明,相较于其他两者,盐酸 DDAIP 更能促进药物透过颊黏膜,且不会造成颊黏膜组织的损伤。Dhiman 等^[31]考察了脱氧胆酸钠,十二烷基硫酸钠,牛胆酸钠和油酸等作为吸收促进剂对 5-氟尿嘧啶口腔黏膜体外渗透性,结果显示,牛胆酸钠具有更强的促渗效果,且对颊黏膜没有产生形态上的影响。

3.2 生物黏附剂

生物黏附剂主要是通过吸水膨胀或表面润湿作用而产生与黏膜表面的吸附作用,从而延长药物在黏膜表面的滞留时间而增加药物吸收,其优势表现在生物黏附制剂的作用部位可以是各种腔道表皮细胞黏膜,包括口腔、鼻腔、眼等,其剂型可以是片剂、膜剂、凝胶剂等。常用的生物黏附剂有:羟丙基甲基纤维素、甲壳素及其衍生物聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠、葡聚糖、 β -环糊精、卡波姆等。Gavini 等^[32]以壳聚糖谷氨酸微球为载体,将卡马西平制成鼻腔微球,给药后血药浓度显著高于卡马西平组,说明以壳聚糖谷氨酸微球为载体能够促进药物的吸收。Hu 等^[33]以羟丙基甲基纤维素为生物黏附剂,将盐酸利多卡因制成凝胶,鼻腔给药后,显著增加了盐酸利多卡因的疗效。Singh 等^[34]将羧甲基纤维素钠和卡波姆制成混合生物粘附剂,制得硫酸沙丁胺醇口腔黏附片,经动物口腔黏膜给药后,疗效更强,且降低了不良反应。Refai 等^[35]比较了不同黏附材料为黏附剂的阿昔洛韦迷你片治疗角膜炎的效果,结果表明,以壳聚糖为黏附材料更有利于药物的释放。Ritu 等^[36]比较了海藻酸钠,葡萄糖酸钙和壳聚糖三种不同的黏附材料制成的眼用加替沙星水凝胶,兔眼实验表明海藻酸钠和葡萄糖酸钙更能促使药物的长效释放。

3.3 前体药物

研究表明,黏膜具有脂质双分子层的结构特点,所以脂溶性大的药物更容易通过黏膜吸收而

发挥药效。目前常通过设计前体药物^[37], 促进药物透过黏膜, 提高生物利用度。研究发现, 奥司他韦^[38]作为神经氨酸苷酶抑制剂的前体药物, 经Caco-2 细胞实验表明, 其具有很强的黏膜细胞透过性。多巴胺 3,4 位碳上加入氧原子后, 得到的酯型多巴胺^[39], 制成微粒, 经鼻腔给药后能更快速进入脑组织并水解成多巴胺发挥疗效。

3.4 酶抑制剂

黏膜表面常分布着各种酶, 这些酶对附着在黏膜表面的药物具有一定的降解作用, 会导致药物无法发挥药效。因此, 在黏膜用药中加入各种酶抑制剂可以缓解药效的降解, 间接起到增加药效的作用。张玉杰等^[40]以杆菌肽为酶抑制剂, 考察其对重组水蛭素-2 在兔鼻黏膜上降解的影响。结果表明, 杆菌肽对重组水蛭素-2 降解抑制程度达到 20%左右。在他克莫司和吡美莫司中加入磷酸酶抑制剂^[41]后, 作用于口腔黏膜, 可以用于治疗口腔黏膜性疾病。

4 展望

目前药物工作者主要采用加入吸收促进剂, 生物黏附剂以及结构修饰和改造等方法, 同时采用各种微球、脂质体、纳米粒等给药新技术来促进药物的黏膜吸收。通过一系列的动物实验已经证明这些方法能很好的促进药物透过黏膜。同时, 开发低毒有效的促进剂和新型载药体系仍将是未来研究的主方向。目前国外已经有研究报道穿膜肽等可以有效的转导药物进入到细胞中, 且不会产生细胞毒性, 因此在未来的研究中, 药物学家可以研究穿膜肽等生物短肽作为吸收促进剂在药物黏膜给药中的作用。相信在不久的将来将会有更多的黏膜给药产品投放市场, 更好地服务于人类健康事业。

REFERENCES

- [1] CAI Z, SONG X, SUN F, et al. Formulation and evaluation of in situ gelling systems for intranasal administration of gastrodin [J]. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(4): 1102-1109.
- [2] HEEMSTRA L B, FINNIN B C, NICOLAZZO J A. The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(11): 4584-4592.
- [3] FISHER A, WATLING M, SMITH A, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100 - 800 µg in healthy volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(12):860-867.
- [4] WANG H W, CHOU Y L, CHU Y H. Azelastine nasal spray inhibiting parasympathetic function of tracheal smooth muscle [J]. Rhinology, 2010, 48(2): 211-215.
- [5] HU K L, MEI N, FENG L, et al. Hydrophilic nasal gel of lidocaine hydrochloride. 2nd communication: Improved bioavailability and brain delivery in rats with low ciliotoxicity [J]. Arzneimittelforschung, 2009, 59(12): 635-640.
- [6] POZZILLI P, RASKIN P, PARKIN C G. Review of clinical trials: update on oral insulin spray formulation [J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(2): 91-96.
- [7] WU Y J, SHA X Y, LI J C, et al. Optimization of the intranasal powders of Panax Notoginseng Saponins by the central composite design-response surface methodology [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2005, 27(1): 10-15.
- [8] MATSUYAMA T, MORITA T, HORIKIRI Y, et al. Improved nasal absorption of salmon calcitonin by powdery formulation with N-acetyl-L-cysteine as a mucolytic agent [J]. J Control Release, 2006, 115(2): 183-188.
- [9] RUSSO P, SACCHETTI C, PASQUALI I, et al. Primary microparticles and agglomerates of morphine for nasal insufflation [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(12): 2553-2561.
- [10] BELGAMWAR V S, PATEL H S, JOSHI A S. Design and development of nasal mucoadhesive microspheres containing tramadol HCl for CNS targeting [J]. Drug Deliv, 2011, 25(2): 236-245.
- [11] MONTI D, BURGLASSI S, ROSSATO M S. Poloxamer 407 microspheres for orotransmucosal drug delivery. Part II: In vitro/in vivo evaluation [J]. Int J Pharm, 2010, 15,400(1-2): 32-36.
- [12] ALBERTINI B, PASSERINI N, DI M. Poloxamer 407 microspheres for orotransmucosal drug delivery. Part I: formulation, manufacturing and characterization [J]. Int J Pharm, 2010, 399(1-2): 71-79.
- [13] ISHII M, KOJIMA N. Mucosal adjuvant activity of oligomannose-coated liposomes for nasal immunization [J]. Glycoconj J, 2010, 27(1): 115-123.
- [14] CHEN M, LI X R, ZHOU Y X. Improved absorption of salmon calcitonin by ultraflexible liposomes through intranasal delivery [J]. Peptides, 2009, 30(7): 1288-1295.
- [15] FRANZ M, PAULA E, GROPPA FC, et al. Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 110(6): 800-804.
- [16] WADHWA S, PALIWAL R, PALIWAL S R. Chitosan and its role in ocular therapeutics [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(14): 1639-1647.
- [17] RASSU G, GAVINI E, JONASSEN H. New chitosan derivatives for the preparation of rokitamycin loaded microspheres designed for ocular or nasal administration [J]. J Pharm Sci, 2009, 98(12): 4852-4865.
- [18] JINTAPATTANAKIT A, PEUNGVICHA P, SAILASYTA A. Nasal absorption and local tissue reaction of insulin nanocomplexes of trimethyl chitosan derivatives in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62(5): 583-591.
- [19] JAIN G K, PATHAN S A, AKHTER S. Microscopic and spectroscopic evaluation of novel PLGA-chitosan Nanoplexes as an ocular delivery system [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2011, 82(2): 397-403.
- [20] DAS S, SURESH P K. Nanosuspension: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to amphotericin B [J]. Nanomedicine, 2011, 7(2): 242-247.
- [21] JAIN N, AKHTER S, JAIN G K, et al. Antiepileptic intranasal Amiloride loaded mucoadhesive nanoemulsion: development and safety assessment [J]. J Biomed Nanotechnol, 2011, 7(1): 142-143.

- [22] SINTOV A C, LEVY H V, BOTNER S. Systemic delivery of insulin via the nasal route using a new microemulsion system: In vitro and in vivo studies [J]. J Control Release, 2010, 148(2): 168-176.
- [23] YIN Y M, CUI F D, MU C F, et al. Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: preparation and in vitro and in vivo evaluation [J]. J Control Release, 2009, 140(2): 86-94.
- [24] GUZEY M, KARAMAN S K, SATICI A, et al. Efficacy of topical cyclosporine A in the treatment of severe trachomatous dry eye [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2009, 37(6): 541-549.
- [25] OZSOY Y, GUNGOR S. Nasal route: an alternative approach for antiemetic drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(11): 1439-1153.
- [26] TAO T, ZHAO Y, YUE P, et al. Preparation of huperzine A nasal in situ gel and evaluation of its brain targeting following intranasal administration [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2006, 41(11): 1104-1110.
- [27] ZHU J, JIANG F, YAN H, et al. Preparation and evaluation of pilocarpine nitrate in situ gel for ophthalmic use [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2010, 41(5): 720-724.
- [28] MA S W, GAN Y, GAN L, et al. Preparation and in vitro corneal retention behavior of novel cationic microemulsion/in situ gel system [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2008, 43(7): 749-755.
- [29] NA L, MAO S, WANG J. Comparison of different absorption enhancers on the intranasal absorption of isosorbide dinitrate in rats [J]. Int J Pharm, 2010, 397(1-2): 59-66.
- [30] HU L, DAMAJ B B, MARTIN R. Enhanced in vitro transbuccal drug delivery of ondansetron HCl [J]. Int J Pharm, 2011, 404(1-2): 66-74.
- [31] DHIMAN M K, DHIMAN A, SAWANT K K. Transbuccal delivery of 5-fluorouracil: permeation enhancement and pharmacokinetic study [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(1): 258-265.
- [32] GAVINI E, HEGGE A B, RASSU G, et al. Nasal administration of carbamazepine using chitosan microspheres: In vitro/in vivo studies [J]. Int J Pharm, 2006, 307: 9-15.
- [33] HU KL, MEI N, FENG L. Hydrophilic nasal gel of lidocaine hydrochloride. 1st Communication: Preparation, formulation optimization and in vitro release study [J]. Arzneimittelforschung, 2009, 59(11): 543-549.
- [34] SINGH S, SONI R, RAWAT MK. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2010, 58(3): 307-311.
- [35] REFAI H, TAG R. Development and characterization of sponge-like acyclovir ocular minitablets [J]. Drug Deliv, 2011, 18(1): 38-45.
- [36] RITU M G. A hydrogel-forming bioadhesive ocular minitablet for the management of microbial Keratitis [J]. Bioadhesive ocular minitablet/Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 5(1): 19-25.
- [37] GUPTA H, BHANDARI D, SHARMA A. Recent trends in oral drug delivery: a review [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2009, 3(2): 162-173.
- [38] OGIHARA T, KANO T, WAGATSUMA T, et al. Oseltamivir (tamiflu) is a substrate of peptide transporter 1 [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(8): 1676-1681.
- [39] DALPIAZ A, CACCIARI B, MEZZENA M, et al. Solid lipid microparticles for the stability enhancement of a dopamine prodrug [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(11): 4730-4737.
- [40] ZHANG Y J, WU J M, ZHANG Q, et al. Degradation of recombinant hirudin-2 in nasalmucosa of rabbits in vitro [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2006, 41(11): 1099-1103.
- [41] AL JOHANI K A, HEGARTY A M, PORTER S R, et al. Calcineurin inhibitors in oral medicine [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 61(5): 829-840.